

# Az FDG PET vizsgálat malignus betegségekben, különös tekintettel prognosztikai szerepére lymphomák esetén

Doktori tézisek

**Dr. Györke Tamás**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Masszi Tamás egyetemi tanár, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Zámbó Katalin egyetemi tanár, Ph.D.

Dr. Orosz Zsuzsanna egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel egyetemi tanár, az  
MTA Doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Galuska László egyetemi tanár, Ph.D.  
Dr. Müller Judit egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest

2012

## 1. BEVEZETÉS

Számos onkológiai megbetegedés esetén a  $^{18}\text{F}$ -fluoro-dezoxi-glükózzal (FDG) végzett pozitron emissziós tomográfia (PET), ill. a computer tomográfiával (CT) kombinált PET (PET-CT) napjainkra meghatározó diagnosztikus módszerré vált.

Értekezésemben két malignus betegségtípus, a Ewing tumorok és a lymphomák FDG PET, ill. PET-CT vizsgálataival szerzett tudományos eredményeimről számolok be.

A csont és lágyrész sarcomák heterogén csoportjába számos különböző daganat tartozik, melyek előfordulása összességében is ritka, ezért a PET vizsgálat hatékonyságát bizonyító adat sem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségben.

Hodgkin lymphoma (HL) és az agresszív non-Hodgkin lymphoma esetében az FDG PET rutin vizsgálati módszer a stádium meghatározásban és az elsődleges kezelés eredményének a lemerésében. A korai terápiás választ felmérő interim PET (iPET) prognózist becslő hatásáról az eredmények ígéretesek, ami elősegítheti az egyénre szabott kezelés hatékonyabb, a válasz mértékétől függő alkalmazását.

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) esetében azonban az iPET prediktív értékére vonatkozó adatok nem egységesek, ami jelentős részben annak köszönhető, hogy az iPET értékelése nem standardizált. 2009-ben Deauville-ben (Franciaország) az iPET standard vizuális értékelésére egy 5 fokozatú pontozási skála használatát javasolták (Deauville kritériumok = DK). Egy francia munkacsoport (Lin et al. J Nucl Med, 2007) hatékonyabbnak találta a vizuális, kvalitatív értékeléssel szemben a szemikvantitatív, SUV-alapú ( $\text{SUV} = \text{Standardized Uptake Value}$ ) értékelést. A DK és a szemikvantitatív értékelés eredményességének megállapítására, ill. megerősítésére ezek vizsgálatát javasolták független betegcsoportokban.

Pozitív iPET leletek esetén a további kezelés meghatározása céljából szövettani tisztázás válhat szükségessé, ugyanakkor a nem tapintható elváltozások műtéti lokalizálása nehézséget jelenthet. A ROLL (radioguided occult lesion localisation) módszert nem tapintható emlődaganatok műtéti lokalizáláshoz dolgozták ki a dróthurkos jelölés alternatívájaként.

## **2. CÉLKITÚZÉS**

### **2.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és a primitív neuroectodermalis tumorok diagnosztikájában**

Célunk volt meghatározni egy viszonylag homogén betegcsoportban, Ewing sarcomák (ES) és primitív neuroectodermalis tumorok (PNET) (együtt: Ewing tumorok, ET) esetén végzett FDG PET diagnosztikus pontosságát, melyhez retrospektív vizsgálatot végeztünk.

### **2.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása**

Vizsgálatunk célja a DK-on alapuló vizuális és a SUV-alapú szemikvantitatív értékelés összehasonlítása, ill. ezek prediktív értékének a megállapítása volt nagy, homogén beteganyagban.

### **2.3. Interim FDG PET-CT vizsgálat kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében**

A ROLL módszer adaptációjáról és sikeres alkalmazásáról számolok be interim PET-CT-vel kimutatott kemorezisztens, nem tapintható nyirokcsomó sebészeti biopsziája során.

## **3. MÓDSZEREK**

### **3.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és a primitív neuroectodermalis tumorok diagnosztikájában**

#### **3.1.1. Betegek**

1996. január és 2002. június között a freiburgi (Németország) Albert-Ludwigs Egyetem Nukleáris Medicina részlegén szövettanilag igazoltan vagy feltételezetten ET-ban szenvedő 24 betegen végzett 33 egésztest FDG PET vizsgálat került bevonásra.

A betegpopuláció 17 férfi és 7 nőbetegből tevődött össze, átlagos életkoruk 28,4 (6-62) év volt. Egy FDG PET vizsgálat történt 17, kettő 6 és négy 1 beteg esetében. A primer tumor hisztológiai diagnózisa szerinti megoszlás a következő: 10 ossealis ES, 13

PNET, melyek közül 6 lágyrész és 7 csont eredetű, egy esetben a szövettani vizsgálat osteomyelitist igazolt. 16 esetben a vizsgálatra az elsődleges stádium meghatározás keretében került sor, 17 vizsgálatra pedig az elsődleges kezelés után, a betegség követés során. 14 beteg 14 PET vizsgálatával párhuzamosan 1-21 napon belül (átlag:  $8,3 \pm 7,9$ ) egésztest csontszcintigráfiára (CSSZ) is sor került. A két vizsgálat között nem történt kezelés.

### **3.1.2. Képalkotó módszerek**

12 órás éhomi állapotot követően 5 MBq/kg FDG intravénás beadása után 90 perccel Siemens ECAT-EXACT 922 dedikált PET kamerával egésztest PET felvételek készültek. Fotonemissziós és  $^{68}\text{Ge}$ -forrás segítségével transzmissziós gyűjtés történt. OSEM (ordered-subset expectation maximization) algoritmusú iteratív rekonstrukciót követően transzverzális, koronális és szagittális síkú felvételeket állítottunk elő.

A CSSZ Siemens Bodyscan egésztest kamerával készült 3 órával  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  2,3-dicarboxi-propán-1,1-difoszfonsav ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD) intravénás adását követően. Az alkalmazott dózis felnőttek esetében 700 MBq volt, gyermekek esetében az Európai Nukleáris Medicina Társaság ajánlása szerint került kiszámításra.

### **3.1.3. A felvételek kiértékelése**

A PET felvételeket függetlenül két tapasztalt vizsgáló értékelte, akik a többi képalkotó vizsgálat eredményét nem ismerték. A körülírtan fokozott, a regionális FDG felvétel normális határait meghaladó radiofarmakon dúsulásokat benignus vagy malignus elváltozásoknak minősítettük. A fokozott dúsulásokat szemikvantitatívan is értékeltük, a maximális SUV ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) meghatározásával. Amennyiben a PET-tel talált elváltozás pontos mérete a strukturális képalkotókból ismert volt ( $n=33$ ), a  $\text{SUV}_{\text{max}}$  összehasonlításra került az elváltozás méretével. A CSSZ-s felvételeket vizuálisan értékeltük.

### **3.1.4. Referencia módszerek**

A PET-tel és/vagy más képalkotóval kimutatott elváltozások jellege szövettani eredmény (22 lézió esetén), képalkotó vizsgálatok (röntgen felvétel, UH, CT, MRI) és négy eset kivételével legalább hat hónapos (7-39 hónap, átlag  $20,8 \pm 10,1$  hónap)

utánkövetés eredménye alapján került meghatározásra. Négy beteg 15-120 nappal a PET vizsgálatot követően elhunyt.

### 3.1.5. Statisztikai módszerek

A diagnosztikus szenzitivitást, specificitást és pontosságot, és ezek 95%-os megbízhatósági tartományát (CI, confidence interval) mind az egyes elváltozásokra vonatkozóan, mind az egyes vizsgálatokra vonatkozóan kiszámítottuk. A statisztikai szignifikancia meghatározásához a Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk. 0,05-nél kisebb *p* értéket tekintettünk szignifikánsnak.

## 3.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása

### 3.2.1. Betegek

Vizsgálatunkhoz a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (IAEA) által koordinált és szponzorált nemzetközi multicentrikus, prospektív vizsgálatba 2007. január 1. és 2011. június 30. között 6 országban (Brazília, Chile, Fülöp-szigetek, Magyarország, Olaszország, Thaiföld) bevont, 293 beteg adatait használtuk fel. Az IAEA vizsgálat betegbevonási és kizárási kritériumait az alábbi táblázatban foglalom össze (1. táblázat).

1. táblázat. Az IAEA vizsgálat beválasztási és kizárási kritériumai

Beválasztási kritérium	Kizárási kritérium
Újonnan diagnosztizált DLBCL vagy PMBCL	Elsődleges központi idegrendszeri lymphoma
15 évesnél idősebb életkor	Elsődleges csont lymphoma
Együttműködési képesség a kezelési és követési protokoll során	I. stádiumú betegség és negatív kezelés előtti PET
Írásos beleegyezés	Gyógyszeres kezelést igénylő diabetes mellitus
	Mentális károsodás
	Malignus daganatos betegség az anamnézisben 5 éven belül
	Súlyos társbetegség
Rövidítések: DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma, PMBCL: primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma,	

Az IAEA protokoll szerint minden beteg elsővonalbeli kezelése CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon) vagy CHOP-szerű kemoterápiával – rituximabbal kombinálva vagy anélkül – történt. Minden esetben PET vagy PET-CT vizsgálatra került sor a kezelés megkezdése előtt 1 hónapon belül (PET-0), a 2. vagy 3. terápiás ciklust követően (iPET) és a kezelés lezárultával (PET-post).

Vizsgálatunkba a fenti betegek közül azokat választottuk be, akiknél: *a)* a kezelés rituximabot is tartalmazott, *b)* a PET-0 és a PET-2 vizsgálatok ugyanazon a készüléken és ugyanazon rekonstrukciós paraméterekkel történtek, *c)* az anonimizált és hiánytalan PET-0 és PET-2 vizsgálatok DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formátumban rendelkezésre álltak a 2012. márciusi kutatás-egyeztető tanácskozáson, *d)* az iPET vizsgálatra a 2. ciklus immunokemoterápiát követően került sor (PET-2), *e)* a kezelés megkezdéséhez képest az adatbázis lezárásakor utánkövetési idő legalább 24 hónap volt, amennyiben kezelési elégtelenség (TF, treatment failure) nem következett be.

A fenti kritériumok alapján vizsgálatunkba 113 beteg (Brazília: 44, Chile: 21, Fülöp-szigetek: 3, Magyarország: 33, Olaszország: 0, Thaiföld: 12) került beválasztásra.

Az IAEA vizsgálatához minden ország illetékes etikai szerve hozzájárulását adta.

A betegek részletes klinikai adatait táblázatos formában közlöm (2. táblázat).

## 2. táblázat. A betegek klinikai adatai

jellemző adatok	n=113	jellemző adatok (folytatás)	n=113
<b>Életkor: medián (tartomány)</b>	55 (16-84) év	<b>aaIPI szerinti kockázat</b>	
<b>Nem. férfi/nő</b>	54/59 (48/52%)	alacsony	27 (24%)
<b>Szöveti típus</b>		alacsony-közepes	37 (33%)
DLBCL	108 (96%)	magas-közepes	35 (31%)
PMBCL	5 (4%)	magas	14 (12%)
<b>Stádium</b>		<b>R-IPI szerinti prognózis</b>	
I.	10 (9%)	nagyon jó (IPI: 0)	17 (15%)
II.	33 (29%)	jó (IPI: 1-2)	59 (52%)
III.	24 (21%)	rossz (IPI: 3-5)	37 (33%)
IV.	46 (41%)	<b>Immunokemoterápia</b>	
<b>Általános állapot: ECOG <math>\geq 2</math></b>	18 (16%)	R-CHOP-21 4-8 ciklus**	95 (84%)
<b>Extranodális manifestációk száma <math>\geq 2</math></b>	30 (27%)	R-CHOP-14 4-8 ciklus**	15 (13%)
<b>Normálisnál magasabb LDH szint</b>	61 (54%)	R-CEOP-21 4-8 ciklus**	3 (3%)
<b>Bulky daganat</b>		<b>Konszolidatív IFRT</b>	41 (36%)
bulky*	35 (31%)		
igen kiterjedt betegség*	29 (26%)		

DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma, PMBCL: primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: laktát-dehidrogenáz, IPI: nemzetközi prognosztikai index, aaIPI: korhoz igazított IPI, R-IPI: módosított IPI, R-CHOP-21: rituximab ciklofoszamid, doxorubicin, vincristin, prednison 3 hetente, R-CHOP-14: R-CHOP 2 hetente, R-CEOP-21: mint R-CHOP-21, doxorubicin helyett epirubicinnel, IFRT: érintett mezős sugárkezelés

\*bulky tumor: átmérő  $>5$  cm, igen kiterjedt betegség:  $>10$  cm vagy legalább két, egyenként 7 cm-nél nagyobb átmérőjű lézió

\*\*az eltervezett ciklusok száma a helyi preferencia szerint került meghatározásra: I-II. stádium esetén minimum 4 ciklus, III-IV. stádiumban 6-8 ciklus

### 3.2.2. FDG PET és PET-CT vizsgálatok

Az FDG PET vizsgálatok dedikált PET, ill. PET-CT kamerákkal történtek (PET: Brazília, PET-CT: Chile, Fülöp-szigetek, Magyarország, és Thaiföld). 6 órás éhomi

állapotot követően átlagosan  $6,4 \pm 1,5$  MBq/kg FDG beadása után 69 perces medián idő (40-187 perc) múlva egésztest PET felvételek készültek. Minden esetben szöveti gyengítéskorrigált felvételek is előállításra kerültek. A PET-2-re a 2. kezelési ciklus után 18 napos medián idővel (6-55 nap) került sor. A PET-2 felvételek eredménye az eltervezett elsővonalbeli kezelést nem befolyásolta, kivéve, ha a PET-2 progresszióra utalt.

### 3.2.3. A PET vizsgálatok értékelési módszerei

Az értékelést Interview Fusion szoftverrel (Mediso Kft., Budapest) végeztem, a betegség kimenetelre vonatkozó adatok ismerete nélkül. Az iPET felvételeken kórosan fokozottnak tekintettem a lokális háttérnél intenzívebb, és fiziológiás farmakon felvétellel vagy egyéb benignus okkal nem magyarázható FDG dúsulásokat.

#### 3.2.3.1. Az iPET vizuális értékelése a Deauville kritériumok szerint

A kórosnak ítélt dúsulások intenzitását a mediasztinális vértartalom (MBP) és a máj aktivitásához viszonyítva a Deauville kritériumok (DK) szerinti skálán 1 és 5 között pontoztam (3. táblázat).

3. táblázat. A Deauville kritériumok

Pontszám	FDG felvétel mértéke
1	Nincs fokozott FDG felvétel
2	Az FDG felvétel a MBP aktivitásával egyenlő vagy kisebb
3	Az FDG felvétel a MBP aktivitását meghaladja, de a máját nem
4	Az FDG felvétel a májaktivitást meghaladja
5	Az FDG felvétel a májaktivitást jelentősen meghaladja és/vagy új lézió megjelenése
MBP: mediastinalis vértartalom, Ajánlás: a DK=4-5 esetek tekintendők pozitívnak	

#### 3.2.3.2. Szemikvantitatív értékelés

A szemikvantitatív értékeléshez a  $SUV_{max}$ -ot az egyes dúsulásokban VOI-technika (volume of interest) alkalmazásával határoztam meg. Megmértem a legintenzívebb, lymphomára utaló FDG dúsulás SUV-ját a PET-0 ( $SUV_{0_{max-max}}$ ) és a PET-2 felvételen ( $SUV_{2_{max}}$ ). A PET-0 felvételen megmértem annak az elváltozásnak a SUV-ját ( $SUV_{0_{max-int}}$ ) is, mely megfelelt a PET-2-n reziduális aktivitást mutató lézióknak. A PET-2 felvételeken meghatároztam a máj jobb lebenyében elhelyezett VOI-ban a máj maximális ( $SUV_{máj_{max}}$ ) és átlagos ( $SUV_{máj_{atl}}$ ) SUV-ját.

A PET-0 és PET-2 felvételek közötti SUV változást a százalékos  $\Delta SUV$ -val

jellemeztem, amit a következő képlet szerint számítottam ki:  
 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = (1 - (\text{SUV-2}_{\text{max}} / \text{SUV-0}_{\text{max}})) * 100$ . A  $\Delta\text{SUV}$ -ot mind a  $\text{SUV-0}_{\text{max-max}}$ -ra, mind a  $\text{SUV-0}_{\text{max-int}}$ -re vonatkozóan kiszámítottam ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  és  $\Delta\text{SUV}_{\text{int}}$ ).

A  $\text{SUV-2}_{\text{max}}$  májaktivitáshoz viszonyított százalékos arányát is meghatároztam:  
 $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\text{max}} = (\text{SUV-2}_{\text{max}} / \text{SUV-máj}_{\text{max}}) * 100$ .

#### **3.2.4. A remissziós státusz ellenőrzése, utánkövetés**

A remissziós státusz felmérése döntően az elsővonalbeli kezelést követően készült PET-CT, ill. PET és CT vizsgálatokon alapult, melyeket a módosított Cheson kritériumok szerint értékeltünk. A betegeket ezt követően klinikailag rendszeresen kontrolláltuk. Vizsgálatunkhoz az utánkövetési eredményeket is tartalmazó adatbázist 2012. március 30-án zártuk le.

#### **3.2.5. Statisztikai értékelés**

Az iPET korai prognosztikai értékének meghatározásához végpontként a 2 éves eseménymentes túlélés (EFS, event-free survival) szolgált. Az EFS-t a kezelés megkezdésétől számítottuk a TF (primer terápiarezisztencia, progresszió, relapszus vagy a beteg halála) bekövetkeztéig. Azoknak a betegeknél az adatait, akiknél nem következett be TF, az utolsó kontroll idejénél cenzoráltuk.

A folyamatos változókat kétféleképpen T-próbával, nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney tesztel hasonlítottuk össze.

ROC (receiver operating characteristic) analízist végeztünk a különböző értékelési módok diagnosztikus hatékonyságának az összehasonlítására és az egyes változók optimális vágópontjának, azaz az iPET pozitivitás határának a kimérésére.

A különböző módszerek szerint meghatározott iPET+ és iPET- csoportok EFS-ét Kaplan-Meier analízissel számítottuk, összehasonlításukhoz a log-rank tesztet alkalmaztuk. 0,05-nél kisebb p értéket tekintettünk szignifikánsnak.

### **3.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében**

Egy 32 éves férfinél lymphadenomegalia okaként nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphoma került megállapításra. Stádium meghatározás céljából készült egésztest FDG PET-CT III. stádiumú betegségre utalt, jobb hónalji nyirokcsomó



konglomerátummal és lépérintettséggel. ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin) kemoterápia kezdődött. A kezelés 2. és 4. ciklusa után interim PET-CT vizsgálatra került sor, melyek kiváló metabolikus terápiás választ jeleztek, egyetlen megnagyobbodott axilláris nyirokcsomó kivételével, melynek aktivitása számottevően nem csökkent a staging vizsgálathoz képest. A perzisztensen emelkedett FDG dúsulás eredetének további tisztázására szövettani vizsgálat vált szükségessé. Problémát jelentett, hogy a metabolikusan aktív nyirokcsomó nem volt tapintható és több hasonlóan megnagyobbodott, de metabolikus remissziót mutató nyirokcsomó is jelen volt a jobb hónaljban. A biopszia vezérléséhez a ROLL technikát alkalmaztuk. A jobb hónalj UH vizsgálata során –a PET-CT felvételekkel való alapos összehasonlítás mellett – sikerült azonosítani a metabolikusan aktív nyirokcsomót. A biopsziához a radiofarmakon (15 MBq Tc<sup>99m</sup>-macroaggregát albumin 0,15 ml volumenben) beadása a nyirokcsomóba UH-vezérléssel történt.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és a primitív neuroectodermalis tumorok diagnosztikájában

#### 4.1.1. A PET diagnosztikus szenzitivitására és specificitására vonatkozó eredmények

A PET vizsgálatok és/vagy a referencia módszerek által együttesen detektált 163 elváltozás közül 113 esetben a PET *valós pozitív* eredményű volt (16 primer tumor, 5 reziduális lézió vagy daganat kiújulás, 68 csontmetasztázis, 13 tüdő- vagy pleurametasztázis, 4 májmetasztázis és 7 további lágyrész metastázis). Az ismert méretű elváltozások között a legkisebb méretű egy tüdőáttét volt, 8 mm-es átmérővel.

4 esetben MRI vizsgálattal a daganat kiújulására gyanús elváltozás került kimutatásra, melyek *valós negatív* eredményű PET vizsgálattal jóindulatú elváltozásként voltak besorolhatók. További 3 PET vizsgálat nem mutatott semmilyen kóros eltérést, az utánkövetés eredménye alapján ezek is *valódi negatív* eredménynek bizonyultak.

2 beteg esetén 1-1 olyan elváltozást mutatott a PET, amelyek *álpozitív* leletnek minősültek: az egyik betegnél osteomyelitis szövettani diagnózisa született, a másiknál a korábbi primer tumor lokalizációjában volt kismértékű aktivitás fokozódás, de az utánkövetés nem igazolt reziduális daganatot.

Hét betegben 41 metasztázis vagy recidíva maradt rejtve a PET vizsgálat során, *álnegatív* leletet eredményezve. Ezek közül 32 tüdőáttét (1 cm-nél kisebb méretű), 6 májmetasztázis (1,3 cm-nél kisebb átmérőjű) és egy 5 mm-es csontmetasztázis volt. Egy olyan betegben pedig, aki a PET vizsgálat előtt kemoterápiában részesült 2 db 3cm átmérőjű, ES kiújulásának megfelelő góc szerepelt.

A PET diagnosztikus értékét jellemző szenzitivitás, specificitás és pontosság értékeket az egyes elváltozásokra és az egyes vizsgálatokra vonatkozóan a következő táblázatban foglalom össze (4. táblázat).

4. táblázat. A PET diagnosztikus értéke

Értékelés	Szenzitivitás 95% CI	Specificitás 95% CI	Pontosság 95% CI
Elváltozásokra vonatkozó értékelés (n=163)	0,73 0,67-0,80	0,78 0,71-0,84	0,74 0,66-0,80
Vizsgálatokra vonatkozó értékelés (n=33)	0,96 0,89-1,00	0,78 0,64-0,91	0,91 0,76-0,98

#### 4.1.2. A szemikvantitatív értékelés eredményei

A valós pozitív léziók SUV<sub>max</sub> értéke 1,15 és 18,07 között változott (átlag 4,54±2,79). A 15mm-es vagy kisebb, ismert méretű elváltozásoknál (n=13) a SUV<sub>max</sub> 1,15 és 4,25 között (átlag:2,65±1,12), a 15mm-nél nagyobb átmérőjűeknél 2,46 és 18,07 között (átlag:7,36±4,87) volt. A kisebb és nagyobb elváltozások SUV<sub>max</sub>-ai között szignifikáns különbséget találtunk (p=0,000081). Az álpozitív osteomyelitisnél a SUV<sub>max</sub> 4,66 volt, a másik, bizonytalan elváltozás esetében pedig 1,60.

#### 4.1.3. A PET és a csontszcintigráfia összehasonlítása

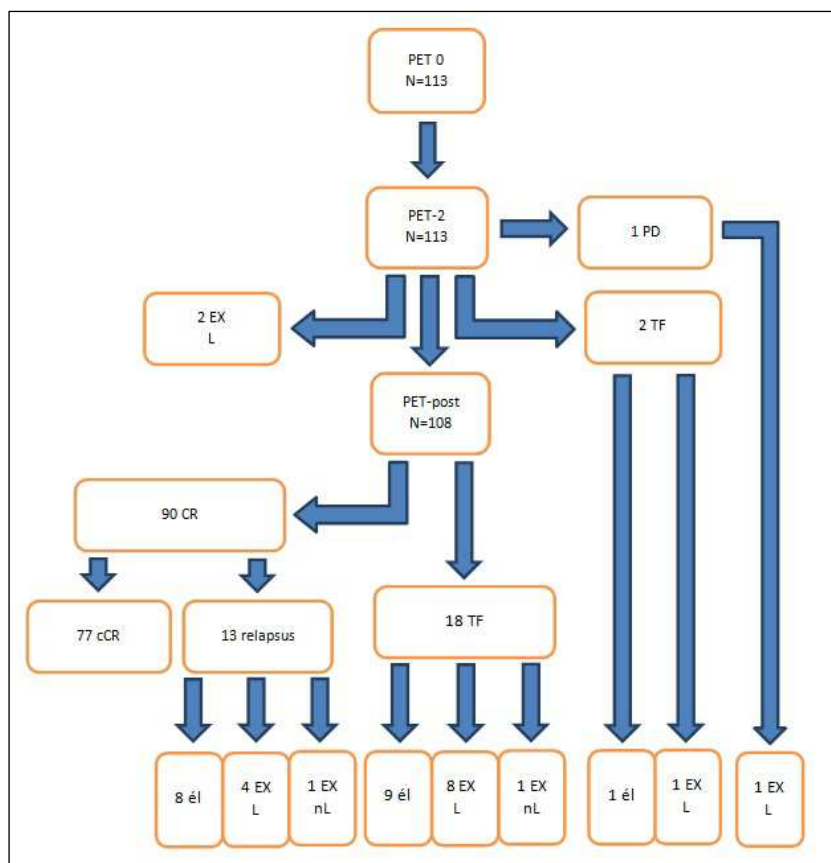
A 14 CSSZ közül 11 az elsődleges diagnosztika keretében került elvégzésre, melyek mindegyike detektálta a jelen lévő elsődleges csontdaganatot (n=11). 70db, PET-tel és MRI-vel kimutatott csontmetasztázis közül azonban csak 8-nál volt pozitív a CSSZ, 4 beteg esetében összesen 62 áttét nem volt azonosítható.

### 4.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása

#### 4.2.1. Betegség kimenetel

Az összes beteg esetében a medián követési idő 27,2 (2-42) hónap, az esemény-

mentes betegek esetében pedig 29,6 (24-42) hónap lett. A betegség kimenetelre vonatkozó eredményeket folyamatábrán szemléltetem (1. ábra).



1. ábra. A betegség kimenetel folyamatábrája. PD: progresszió, TF: kezelési elégtelenség, CR: komplett remisszió, cCR: tartós CR, EX: halál, L: lymphoma eredetű, nL: nem L

#### 4.2.2. Az iPET eredmények megoszlása a Deauville kritériumok szerint

Az iPET eredmények DK szerinti megoszlását táblázatos formában foglalom össze (5. táblázat).

#### 4.2.3. A SUV értékek

A TF-et elszenvedő és a TF nélküli betegek csoportját összevetve nem találtunk szignifikáns különbséget a  $SUV-0_{max-max}$  vonatkozásában. Ezzel szemben a  $SUV-2_{max}$ , a  $\Delta SUV$  és a  $SUV-2/máj_{max}$  értékek tekintetében a különbség szignifikáns volt. A két betegcsoportban a különböző paraméterek átlagos és medián értékeit táblázatban tüntetem fel (6. táblázat).

5. táblázat. Az interim PET eredmények Deauville kritériumok szerinti megoszlása

DK szerinti pontszám	betegek száma	TF bekövetkezett, betegek száma	TF nem következett be, betegek száma
1 (nincs fokozott dúslás)	21 (18,6%)	0	21
2 (>HT, de ≤MBP)	19 (16,8%)	2	17
3 (>MBP, de ≤MÁJ)	25 (22,1%)	3	22
4 (>MÁJ mérsékeltem)	27 (23,9%)	13	14
5 (>MÁJ kifejezetten és/v. új lézió)	21 (18,6%)	18	3
Összesen	113 (100%)	36 (32%)	77 (68%)

DK: Deauville kritériumok, TF: kezelési elégtelenség, HT: háttér, MBP: mediasztinális vértartalom, MÁJ: májaktivitás,

6. táblázat. SUV-alapú paraméterek a kezelési elégtelenséget elszenvedő és az esemény nélküli betegek csoportjában

paraméter	TF bekövetkezett		TF nem következett be		szignifikancia
	átlag	medián	átlag	medián	
SUV-0 <sub>max-max</sub>	22,2 ± 12,2	20,9 (5,3-55,6)	22,8 ± 11,9	20,6 (4,6-50,4)	p =0,735
SUV-2 <sub>max</sub>	7,4 ± 5,6	5,3 (1,8-29,4)	3,1 ± 2,5	2,6 (0,9-19,6)	p <0,00001
ΔSUV <sub>max</sub>	57,9 ± 33,3	69,7 (-31,6-93,7)	84,4 ± 8,9	86,4 (50,1-96,8)	p <0,00001
ΔSUV <sub>int</sub>	46,1 ± 47,2	62,7 (-111,4-93,7)	81,8 ± 10,6	84,2 (50,1-96,8)	p <0,00001
SUV-2/máj <sub>max</sub>	227,1 ± 163,2	175 (74,6-789,8)	92 ± 75,8	73 (24,4-533,2)	p <0,00001

TF: kezelési elégtelenség

#### 4.2.4. ROC analízis

Az egyes ROC görbékhez tartozó görbe alatti terület (AUC, area under the curve) egyedül a SUV-0<sub>max-max</sub> esetében nem volt szignifikáns (AUC =0,52, p =0,732). Ezzel szemben a másik öt módszer hasonlóan hatékornak bizonyult, mivel az egyes AUC-ek összehasonlítása nem eredményezett szignifikáns különbséget (p =0,053-0,620). A ROC analízis során meghatároztuk az egyes paraméterek optimális vágópontját. Ezeket és a hozzájuk tartozó szenzitivitás és specificitás értékeket táblázatos formában foglaltam össze (7. táblázat). A ΔSUV<sub>max</sub> 48,9% vágópontja mellett vált 100%-os specificitás elérhetővé.

#### 4.2.5. Kaplan-Meier analízis

##### 4.2.5.1. A vizuális értékelés és a betegség kimenetel összefüggése

Az iPET-negatív (iPET–) és iPET-pozitív (iPET+) eredményű betegcsoport-

7. táblázat. A különböző értékelési paraméterek ROC analízisének eredményei

paraméter	AUC	szignifikancia	értéke	optimális vágópont	
				szenzitivitás (%)	specifititás (%)
SUV-0 <sub>max-max</sub>	0,52	p =0,7323	–	–	–
DK pont	0,88	p <0,0001	3,5	86,1	77,9
SUV-2 <sub>max</sub>	0,84	p <0,0001	4,3	77,8	84,4
$\Delta$ SUV <sub>max</sub>	0,80	p <0,0001	78,0%	72,2	81,8
$\Delta$ SUV <sub>int</sub>	0,82	p <0,0001	76,9%	83,3	74,0
SUV-2/máj <sub>max</sub>	0,87	p <0,0001	113%	80,6	80,5

AUC: görbe alatti terület

tok eseménymentes túlélési valószínűségének az összehasonlítását két pozitivitási kritérium alkalmazásánál végeztük el: 1) a vizsgálat pozitív, ha a DK szerinti pontérték 3, 4 vagy 5, 2) a vizsgálat pozitív, ha a DK szerinti pontérték 4 vagy 5. Az eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza (8. táblázat). Összességében a második pozitivitási kritérium egyértelműen jobb eredményekhez vezetett, mint az első, de még a második kritérium 64,6%-os pozitív prediktív értéke (PPV) is meglehetősen alacsony, míg a negatív prediktív érték (NPV) kiváló, 92,3%.

8. táblázat. Az iPET különböző értékelési kritériumaival elért eredményeink

iPET pozitív, ha	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)	NPV (%)	PPV (%)	Pontosság (%)	iPET– 2 éves EFS (%)	iPET+ 2 éves EFS (%)	p érték (log-rank)
<b>Vizuális értékelés</b>								
DK =3, 4, 5	94,4	49,4	95,0	46,6	63,7	95	55	<0,001
DK = 4, 5	86,1	77,9	92,3	64,6	80,5	92	37	<0,001
<b>Szemikvantitatív ért.</b>								
$\Delta$ SUV <sub>max</sub> <78%	72,2	80,5	86,1	63,4	77,9	86	39	<0,001
$\Delta$ SUV <sub>max</sub> <66%	44,4	94,8	78,5	80,0	78,8	79	25	<0,001
** $\Delta$ SUV <sub>max</sub> <49%	27,8	100	74,8	100	77	76	0	<0,001
$\Delta$ SUV <sub>int</sub> <76,9%	83,3	74,0	90,5	60,0	77,0	91	42	<0,001
SUV-2/máj <sub>max</sub> >113%	80,6	80,5	89,9	65,9	80,5	90	36	<0,001
SUV-2/máj <sub>max</sub> >140%	66,7	87,0	84,8	70,6	80,5	85	32	<0,001
SUV-2 <sub>max</sub> >4,3	77,8	84,4	89,0	70,0	82,3	89	33	<0,001
<b>***Kombinált értékelés</b>								
DK =4,5 és $\Delta$ SUV <sub>max</sub> <66% (n=81, 72%)	78,9	95,2	93,7	83,3	91,4	94	22	<0,001
DK =4,5 és $\Delta$ SUV <sub>max</sub> <49% (n=75, 66%)	66,7	100	92,3	100	93,3	92	0	<0,001

Rövidítések: iPET: interim PET, NPV: negatív prediktív érték, PPV: pozitív prediktív érték, EFS: eseménymentes túlélés, DK: Deauville kritériumok

\*\*  $\Delta$ SUV<sub>max</sub> =49%: ROC analízis szerint a 100%-os specifitáshoz tartozó vágópont

\*\*\*pozitív az iPET, ha vizuálisan (DK =4-5) és kvantitatívan is pozitív; negatív az iPET, ha mindkét módszerrel negatív

#### *4.2.5.2. A szemikvantitatív értékelés és a betegség kimenetel összefüggése*

A szemikvantitatív értékelést elvégeztük az általunk ROC analízissel kalkulált optimális határértékek felhasználásával, valamint az irodalomban közölt 66%-os  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ , és 140%-os  $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\text{max}}$  vágópontok alkalmazásával is (8. táblázat). A magunk által kalkulált optimális határértékek felhasználása érdemben nem vezetett jobb eredményre a DK szerinti értékeléshez (iPET+, ha DK =4-5) képest. A 66%-os  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  határértékkel azonban 80%-os PPV vált elérhetővé.

#### *4.2.5.3. A kombinált vizuális és szemikvantitatív értékelés összefüggése a betegség kimenetellel*

81 beteg (az összes beteg 71,7%-a) esetében a vizuális (iPET+, ha DK =4-5) és a szemikvantitatív (iPET+, ha  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 66\%$ ) értékelés egymással megegyező eredményű volt. Ezekben az esetekben egy „biztosan” iPET+ és egy „biztosan” iPET– betegcsoportot alkotva, egyidejűleg kiemelkedően magas, 94%-os NPV-et és 83%-os PPV-et értünk el az összes beteg valamivel több, mint kétharmadában. Ugyanezt a megközelítést alkalmazva a  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 48,9\%$ -os pozitivitási kritériummal, 75 beteg (az összes beteg 66,3%-a) esetében az NPV 92%, a PPV 100% lett (8. táblázat).

### **4.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében**

Helyi érzéstelenítés mellett, intraoperatív gammaszonda használatával sikerült a megjelölt nyirokcsomót azonosítani és eltávolítani. A nyirokcsomó szövettani feldolgozása T-sejt gazdag diffúz nagy B-sejtes lymphoma diagnózisához vezetett.

Ez alapján a terápia jelentős megváltoztatására került sor. A beteg két ciklus R-DHAP (rituximab, dexamethason, nagy dózisú Ara-C, cisplatin) kezelésben részesült. Az első ciklus után perifériás őssejt gyűjtés történt. A továbbiakban BEAM (carmustin, etopozid, cytarabin, melphalan) kondicionálás mellett autológ őssejt transzplantációra került sor. A transzplantáció után 2,5 évvel a betegség komplett remissziója észlelhető.

## **5. KÖVETKEZTETÉSEK**

### **5.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és a primitív neuroectodermalis tumorok diagnosztikájában**

ET-ok esetén a PET magas érzékenységgű és fajlagosságú vizsgálatnak bizonyult. Kiemelkedő előnye, hogy mind a lágyrész, mind a csontelváltozások jól megítélhetők és lehetőség van a teljes test leképezésére. A PET érzékenysége egyaránt megfigyelhető a primer és a recidív léziók vonatkozásában.

Az irodalmi adatokkal megegyezően alacsonyabb érzékenységgű a kisebb méretű elváltozások vonatkozásában, ami különösen a pulmonális metasztázisok kimutatásában jelent hátrányt. Ebben a tekintetben a CT vizsgálat pótolhatatlan szerepű, ugyanakkor PET-CT vizsgálat esetén a tüdőáttétek tisztázására is lehetőség nyílik egyetlen vizsgálat keretében.

A PET teljesítőképessége ET-ok esetén egyértelműen meghaladja a csontszcintigráfiáét. Anyagunkban a rutin MR vizsgálat a PET-hez hasonló hatékonyságúnak bizonyult, de nem egésztest MR formájában végezve, a behatárolt látómező miatt csak korlátozottabb értékű.

A PET nem alkalmas a ES és az osteomyelitis noninvazív elkülönítésére, ami radiológiaiilag is nehézséget jelent.

A SUV mérése értékes segítséget jelent az elváltozások karakterizálásában, bár kisméretű lézióknál a SUV technikai okok miatt is alacsonyabb lehet. A SUV-val történő szemikvantitatív értékelés vagy más kvantifikáció különösen a terápiás hatását lemérő vizsgálatoknál lehet elengedhetetlen.

Vizsgálatunkban a PET nagyon hasznosnak bizonyult egyéb vizsgálatokkal kimutatott térfoglalás tumormentes voltának noninvazív bizonyítására, valamint általánosságban nagyobb mértékű diagnosztikus biztonságot eredményezett, de drámai befolyásoló hatását ezen túl a kezelés meghatározásában nem tapasztaltuk.

Fentiek alapján a vizsgálat elvégzését mindenképp értékesnek tartjuk, amennyiben erre lehetőség van. Hasznosságának objektívebb megítéléséhez azonban további – a ritka előfordulás miatt lehetőleg nemzetközi multicentrikus – prospektív vizsgálatokra lenne szükség.

## **5.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása**

Az egységesen két ciklus immunokemoterápiát követően végzett iPET vizsgálat nagyszámú DLBCL-ben szenvedő betegpopulációnkban jó prognosztikai értékűnek bizonyult, mind vizuális, mind szemikvantitatív értékelést alkalmazva.

Eredményeink alapján a kezelést megelőzően készült PET felvételeken mérhető maximális SUV-nak – bizonyos korábbi közlésekkel ellentétben – nincs prognosztikai értéke.

Vizsgálatunk az eddigi legnagyobb független beteganyagban alátámasztja a vizuális értékelésre ajánlott Deauville kritériumok hatékony alkalmazhatóságát, amennyiben az iPET-et a májaktivitásnál intenzívebb reziduális dúsulás esetén ( $DK = 4-5$ ) tekintjük pozitívnak.

Először igazoltuk objektív módon ROC analízis segítségével, hogy DLBCL-ban a 2 ciklus immunokemoterápia után végzett iPET értékelésénél pozitívnak tekintendők a májaktivitásnál intenzívebb FDG dúsulások, a DK ajánlásával megegyezően.

A szemikvantitatív értékelési paraméterek vonatkozásában az elvégzett ROC analízissel a szakirodalomban közölt optimális vágópont értékektől eltérő értékeket határoztunk meg ( $\Delta SUV_{max}$ : 78 vs. 66%,  $SUV-2/máj_{max}$ : 113 vs. 140%,  $SUV-2_{max}$ : 4,3 vs. 5). Ezeknek a határértékeknek az alkalmazása nem javított érdemben a DK szerinti vizuális értékeléshez képest az iPET prediktív értékén. Ez áttételesen szintén arra utal, hogy a korábbiakban alkalmazott kvalitatív értékelési kritériumokhoz képest a DK szerinti értékelés hatékonyabb.

Vizsgálatunk az eddigi legnagyobb független beteganyagban megerősítette, hogy a korábban megállapított és kisebb betegcsoportban már validált, 66%-os  $\Delta SUV_{max}$  határérték alkalmazásával a vizuális értékeléshez képest csökkenthető az álpozitív eredmények száma.

A más szerzők által, más beteganyagban megállapított szemikvantitatív pozitivitási határértékek közül az irodalmi adatokkal megegyezően a  $\Delta SUV_{max}$ -alapú a  $SUV-2/máj_{max}$  alapúhoz képest pontosabbnak, hatékonyabbnak bizonyult.

A nemzetközi szakirodalommal összevetve elsőként beteganyagunkban ROC analízissel megállapítottuk az iPET 100%-os specificitását eredményező  $\Delta SUV_{max}$  vágópontot, melynek értéke 49%.



A vizuális és a  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  alapú értékelések kombinációjával (iPET pozitív, ha  $\text{DK} = 4-5$  és  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 66$  vagy 49%) új értékelési kritériumrendszert dolgoztunk ki. Ennek eredményeként az iPET+ és iPET- csoportok mellett kialakult ugyan egy harmadik, bizonytalanabb prognózisú betegcsoport, de saját betegeink 2/3-ánál az iPET pozitív és negatív prediktív értéke kiemelkedően magas lehetett volna.

A 49%-os  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  határérték és a kombinált értékelés általános érvényűségének megerősítésére ezek további vizsgálata szükséges más, független betegpopulációban. Amennyiben a módszerek hatékonysága ily módon validálásra kerülne, alkalmazásuk jelentős előrelépést jelenthetne DLBCL-ban az iPET-alapú válaszadaptált kezelési döntések biztonsága meghozatalához.

### **5.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében**

A ROLL módszer jól használható HL esetében interim PET-CT-vel kimutatott, nem tapintható, kemorezisztens nyirokcsomó biopsziája során.

A kombinált PET-CT vizsgálat keretében, a CT nyújtotta anatómiai információ nagy jelentőségű a további multimodalitású képalkotáshoz, többek között a ROLL módszer ultrahangos vezérléséhez.

Bár egyes ajánlások az iPET vizsgálat elvégzését csak klinikai kutatás keretében javasolják, ez a rutin gyakorlatban is hasznosnak látszik, mivel az elégtelen terápiás válasz vagy a progresszió korán felismerhető. Az esetünkben is megfigyelhető, ún. disszociált válasz vagy újkeletű léziók megjelenése esetén a terápia megváltoztatásának a szükségessége is felmerül. Ilyenkor – klinikai vizsgálaton kívüli helyzetben – szövettani tisztázás javasolt a progresszió igazolására, ill. kizárandó egyéb eredetű benignus vagy malignus kórfolyamatokat, vagy a lymphoma transzformációját.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 6.1. A disszertációval összefüggő közlemények

1. Györke T, Zajic T, Lange A, Schafer O, Moser E, Makó E, Brink I. (2006) Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. Nucl Med Commun, 27: 17-24.  
IF: 1.283
2. Györke T. (2006) Pozitronemissziós tomográfia az onkológiában: kommentár. Orvostudományok Szle, 13: 54-57.
3. Györke T. (2008) Képzőképző eljárások a belgyógyászatban: PET-CT. Magyar Belorv Arch, 61 Képzőképző: 109-114.
4. Györke T. (2010) Hibrid technikák: PET-CT, SPECT-CT. Orvostudományok, 85 Képzőképző: 16-17.
5. Györke T, Kollár A, Bottlik Gy, Szepesi Á, Bodó I, Masszi T, Bérczi V, Garai I. (2011) Radioguided lymph node biopsy of a chemoresistant lymph node detected on interim FDG PET-CT in Hodgkin lymphoma. Int J Hematol, 93: 545-550.  
IF: 1.268

### 6.2. A disszertációtól független közlemények

1. Györke T, Karlinger K, Galgóczy H. (1997) Endometriosis MR diagnózisa – Irodalmi összefoglalás egy eset kapcsán. Magyar Radiol, 71: 157-160.
2. Mester Á, Makó E, Ortutay J, Dévai T, Márton E, Györke T. (1997) A sacroiliacalis ízületi gyulladások HRCT morfológiája. Osteol Közl, 5: 18-23.
3. Mester Á, Makó E, Kiss K, Györke T, Dévai T, Márton E. (1997) Gerinc kisízületi gyulladások HRCT morfológiája. Osteol Közl, 5: 122-127.
4. Mester Á, Makó E, Nagylucskay S, Karlinger K, Márton E, Györke T. (1999) High resolution computed tomography detection of alimentary factors related to arthropathies in inflammatory bowel diseases. Acta Aliment, 28: 171-181.  
IF: 0.177
5. Györke T, Duffek L, Bártfai K, Makó E K, Karlinger K, Mester A, Tarján Z. (2000) The role of nuclear medicine in inflammatory bowel disease. A review with experiences of aspecific bowel activity using immunoscintigraphy with <sup>99m</sup>Tc anti-

granulocyte antibodies. Eur J Radiol, 35: 183-192.

IF: 0.822

6. Karlinger K, Györke T, Makó E, Mester Á, Tarján Z. (2000) The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Eur J Radiol, 35: 154-167.  
IF: 0.822
7. Mester ÁR, Makó EK, Karlinger K, Györke T, Tarján Z, Márton E, Kiss K. (2000) Enteropathic arthritis in the sacroiliac joint. Imaging and differential diagnosis. Eur J Radiol, 35: 199-208.  
IF: 0.822
8. Tarján Z, Zágonyi T, Györke T, Mester Á, Karlinger K, Makó EK. (2000) Spiral CT colonography in inflammatory bowel disease. Eur J Radiol, 35: 193-198.  
IF: 0.822
9. Tarján Z, Tóth G, Györke T, Mester Á, Karlinger K, Makó EK. (2000) Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. Eur J Radiol, 35: 176-182.  
IF: 0.822
10. Györke T, Bártfai K, Kopcsányi Zs, Kiss K, Kári B, Mester Á, Karlinger K, Makó E. (2001) A csont SPECT jelentősége daganatos betegek vizsgálatában. Osteol Közl, 9: 223-227.
11. Karlinger K, Györke T, Makó E, Mester Á, Tarján Zs. (2001) A gyulladásos bélbetegségek epidemiológiájáról és patogenezisééről. Lege Artis Med, 11: 644-645.
12. Forgács B, Mester Á, Györke T, Makó E. (2003) Kísérletes modell hagyományos és digitális szkeletális röntgenfelvételek diagnosztikus pontosságának összehasonlításához. Osteol Közl, 11: 83-86.
13. Kis É, Nyitrai A, Várkonyi I, Bártfai K, Györke T, Mátyus I, Verebély T. (2003) Pyeloureteralis stenosis miatt operált csecsemők hosszú távú követése ultrahang- és izotópvizsgálatokkal. Magy Radiol, 77: 170-174.
14. Kiss K, Szentmártoni Gy, Mester Á, Györke T, Makó E. (2003) Monostoticus Paget-kór: elefántcsont csigolya. Osteol Közl, 11: 93-95.
15. Györke T. (2006) A képalkotó módszerek szerepe a pszichiátriai betegek kivizsgálásában: SPECT vizsgálat. Neuropsychopharmacol Hung, 8 Suppl.1: 58-63.
16. Horányi J, Szilávik R, Duffek L, Darvas K, Györke T, Lakatos P, Tóth M. (2006) A primer hyperparathyreosis sebészeti kezelése. Orv Hetil, 147: 2347-2351.

17. Kovács T, Farsang M, Vitaszil E, Barsi P, Györke T, Szirmai I, Kamondi A. (2009)  
Levetiracetam reduces myoclonus in corticobasal degeneration: report of two cases.  
J Neural Transm, 116: 1631-1634.  
IF: 2.259